Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr.med. K. Kochsiek

DER EINFLUß DES PHOSPHOLIPIDZUSATZES (EPL) AUF DIE CHOLERETISCHE WIRKUNG PFLANZLICHER CHOLAGOGA

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Stefan Marcin
aus
Ostrov/ČSSR

Würzburg, den 20. Januar 1981

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. K. Kochsiek

DER EINFLUß DES PHOSPHOLIPIDZUSATZES (EPL) AUF DIE CHOLERETISCHE WIRKUNG PFLANZLICHER CHOLAGOGA

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Stefan Marcin

aus

Ostrov/ČSSR

Würzburg, den 20. Januar 1981

Referent:	Prof. Dr. med. L. Maiwald
Korreferent:	Prof. Dr. med. K. Kochsiek
Dekan:	Prof. Dr. med. K.H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 26.2.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis

		Seite:
I.	Einleitung	1
II.	Allgemeiner Teil	2
	A Galle als Verdauungssekret	2
	B Regulation und Abhängigkeit der Gallensekretion	5
	a) Canaliculäre Gallenbildung	7
	b) Ductuläre Gallenbildung	11
	C Bisherige Kenntnisse über die Möglichkeiten der qualitativen und quantitativen Gallensekretionsänderung	12
	a) Gallensäuren	15
	b) Cholesterol	17
	c) Pflanzliche Cholagoga	19
	d) Chemische Substanzen	22
	e) Hormone und Enzyme	23
	D Die besonderen Eigenschaften der Phospholipide im Gesamtstoffwechsel, insbesondere für das Lösungsvermögen der Gallenflüssigkeit	26
	a) Lipide, bzw. Phospholipide im allgemeinen	26
	b) Funktion der Phospholipide	29
III.	Fragestellung	34
IV.	Methodik	35
	A Allgemeine Versuchsanordnung	35
	B Spezielle Methodik	37

Seite:

V. Ergebnisse 39

A Ergebnis der Untersuchung in der Kontrollgruppe 39

B Ergebnis der Untersuchung nach Stimulation mit einem Cholagogum 40

C Ergebnis der Untersuchung unter Zumischung von Phospholipid zum Cholagogum Natt.^{R} enthaltenden Futter 41

D Zusammenfassung der Ergebnisse 45

VI. Diskussion 49

A Diskussion des Untersuchungsverfahrens 49

B Diskussion der Ergebnisse 50

C Einordnung der Ergebnisse für die praktische Nutzanwendung 51

VII. Allgemeine Zusammenfassung der Arbeit 52

Literaturverzeichnis

I. E I N L E I T U N G

Die essentiellen Phospholipide (EPL-Substanz) sind seit der Zeit, als sie von Eikermann entdeckt wurden und durch Schettler wegen ihrer bedeutsamen pharmakologischen Eigenschaften in die Therapie eingeführt wurden, Gegenstand der intensiven klinischen Erforschung geworden.

Nach relativ kurzer Zeit der tierexperimentellen Untersuchungen hat man zunehmend neue, im therapeutischen Einsatz am Menschen brauchbare Wirkungen festgestellt.

Anders als bei EPL ist die galletreibende Wirkung von verschiedenen Pflanzen dem Menschen seit Jahren bekannt und wird von ihm auch genutzt. Der Einfluß der pflanzlichen Choleretika (21,39) läßt die Menge und Qualität der Gallenflüssigkeit verändern, im übrigen wird auch die Pankreassekretion (19,21) angeregt.

Die Galle (ahd. galla, auch bilis, fel oder chole gr.) enthält neben Cholesterin, Bilirubin und Gallensäuren auch Phospholipide, die als Emulgatoren und Lösungsvermittler wirken.

Die lithogene Galle (lithos gr. - Stein, gennao gr. - entstehen) enthält die einzelnen Substanzen in einem Mißverhältnis. Durch Einwirkung von pflanzlichen Choleretika und Phospholipiden läßt sich der Lithogenitätsindex der Gallenflüssigkeit beeinflussen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde geprüft, welchen Einfluß die Vorausgabe einer phospholipidreichen Ernährung auf die durch pflanzliche Choleretika stimulierte Gallenproduktion hat.

II. A L L G E M E I N E R T E I L

A GALLE ALS VERDAUUNGSSEKRET

Die Gallenflüssigkeit ist ein Sekret und Exkret zugleich. Sie dient sowohl zur Ausscheidung der Endprodukte des Stoffwechsels und der Ausscheidung der Fremdstoffe als auch der Emulgierung, Verdauung und Resorption der Lipide. Ihre Hauptkomponente sind nicht die Enzyme sondern die Gallensäuren, das Cholesterin und die Phospholipide. Außerdem enthält sie Choleinsäuren, gepaarte Schwefel- und Glukuronsäuren, anorganische Salze, Stoffwechselprodukte und körperfremde Stoffe, Proteine usw.

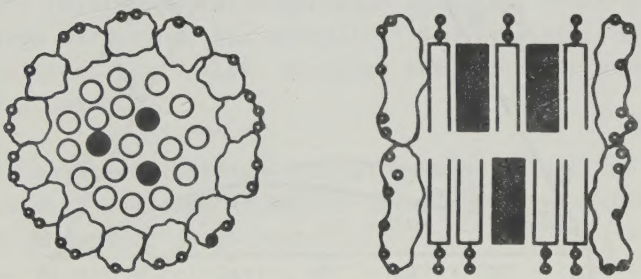
Tab. 1 Zusammensetzung der Galle (n. Rapaport)

Bestandteil	Lebergalle g/l	Blasengalle g/l
Trockensubstanz	23-33	140-180
Gallensäuren	7-14	20-120
Cholesterin	1-2	3-10
Gallenfarbstoffe	0,3-0,6	~1,5
Proteine	~2,0	~5,0

Dabei reicht in der "normalen Galle" die Konzentration von Gallensäuren und Phospholipiden, um das wasserunlösliche Cholesterin in Form von Mizellen in Lösung zu halten. Das Verhältnis von Cholesterin zu Gallensäuren beträgt dabei 1:20 - 1:30.

Die Mizellen sind aus 3 Komponenten zusammengesetzt, in denen die amphiphilen Gallensäuren mit ihren apolaren Gruppen die Lezithinmoleküle umhüllen. Deren lipophiles Milieu hält die Cholesterinmoleküle löslich (Abb. 1a).

Abb.1 Mizellare Lösung des Cholesterins in der Galle



Schema einer gemischten humanen Mizelle (Quer- und Längsschnitt)

● = Cholesterin
○ = Lezithin
⌀ = Gallensäuren
∘ = hydrophile Gruppen

Die sog. "lithogene Galle" enthält Cholesterin, Gallensäure und Phospholipide in einem Mißverhältnis. Diese Konzentrationsdiskrepanz führt zum Ausfall des Cholesterins, das zur Entstehung von Cholesteringallensteinen führt (s. Phasendiagramm nach Small, Abb. 1b).

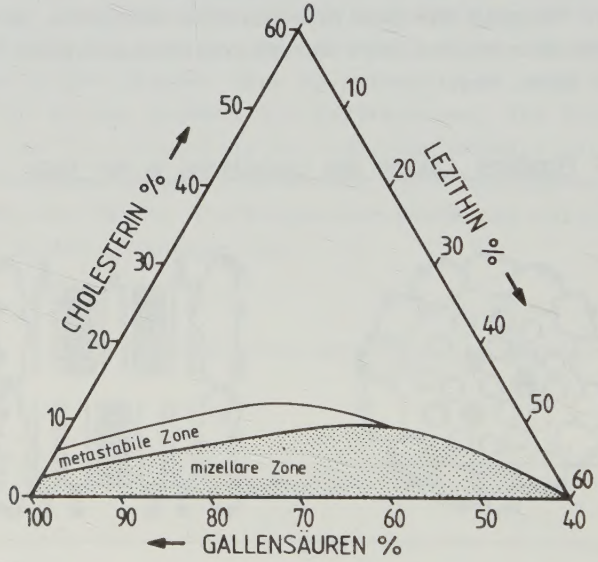


Abb. 1b Phasendiagramm n. Small
Cholesterin ist nur im Bereich der mizellaren Zone stabil gelöst. Im metastabilen Bereich kommt es nach einigen Tagen zum Ausfall von Cholesterinkristallen, während im übrigen Bereich die Galle cholesterinübersättigt, d.h. lithogen ist und Cholesterinkristalle sofort ausfallen.

B REGULATION UND ABHÄNGIGKEIT DER GALLENSEKRETION

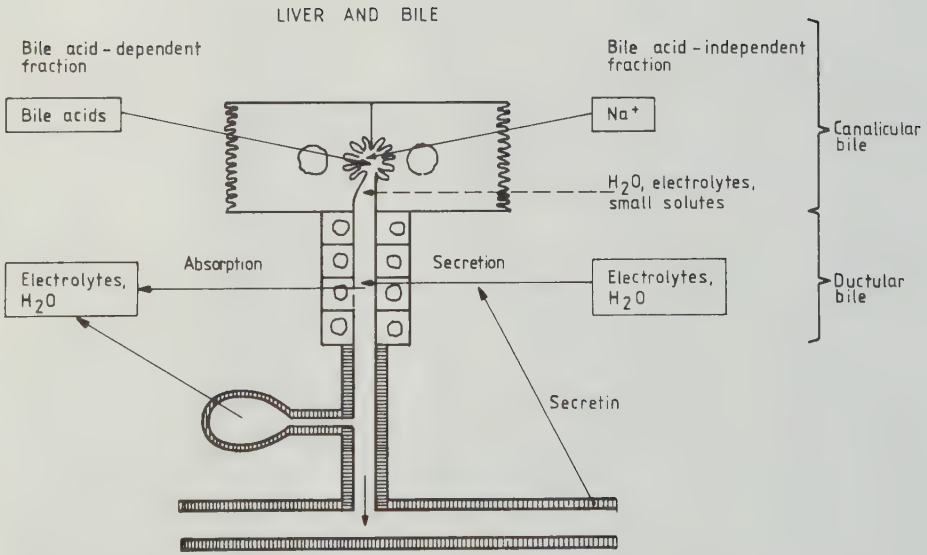
Die Gallensekretion der Leber ist eine komplexe Funktion der Hepatozyten und Epithelien der ableitenden Gallenwege. Hepatozyten sind die morphologische Funktionseinheit, die mittels der Galle abgegebene Substanzen synthetisiert oder sie aus dem sinusoidalen Blut aufnimmt und in die Canaliculi sezerniert. Diese, analog dem Primärharn genannte "primäre Galle" wird noch durch die Sekretions- und Resorptionsvorgänge der ableitenden Gallenwege und der Gallenblase, soweit sie bei einzelnen Spezies angelegt ist, verändert.

Die Gallensekretion geschieht teils durch aktiven Transport (Gallensäuren, organische Anionen), teils passiv durch Diffusion. Sie unterliegt den mannigfaltigen alimentären, hormonalen, nervalen und reflektorischen Reizeinflüssen.

Der basale Gallenfluß erfolgt kontinuierlich und ist zum Teil von oben genannten Reizeinflüssen unabhängig. Dabei wird er am wahrscheinlichsten durch aktiven Na-Transport gefördert, der mittels der der Leberzellmembran anhaftenden Na-K-aktivierten ATP bewerkstelligt wird.

Dementsprechend kann man eine
a) canaliculäre (hepatozytäre) und
b) ductuläre Galle unterscheiden (Abb. 2).

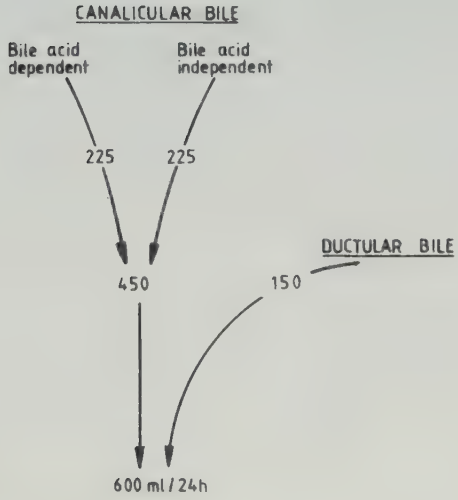
Abb. 2a



Schematische Darstellung der wichtigsten Mechanismen für die Aufrechterhaltung des Gallen= flusses n. G. Paumgartner.

a) Die canaliculäre Galle (Abb. 2'), weil von Hepatozyten und Gallencanaliculi ausgeschieden, kann man in eine
   1.) gallensäureabhängige und eine
   2.) gallensäureunabhängige Fraktion einteilen.

Abb. 2b



24 - Stundengalle beim Menschen

Die canaliculäre, auch hepatozelluläre Gallenbildung genannt, macht beim Menschen im Nüchternzustand ca. 75 % des gesamten Gallenflusses aus (5,26,32) und läßt sich durch Bestimmung der biliären Clearance von

Erythritol oder Mannitol erfassen (13). Sie erfolgt durch osmotische Filtration, wobei die Energie für Wasser- und Elektrolytbewegung vom Stoffwechsel der sezernierenden Leberzelle geliefert wird (41). Nicht nur durch den aktiven Transport von Gallensäuren, aber vor allem durch ihr Gegenion, im wesentlichen Natrium, wird vom Blut zu den Gallencanaliculi ein lokal-osmotischer Gradient aufgebaut, durch den entsprechend Wasser und Elektrolyte in die Mikrogallenwege gelangen.

1.) Gallensäureabhängige Gallensekretion

Es wurde schon seit langem beobachtet, daß die Gallensäuren bei verschiedenen Tierarten und beim Menschen eine starke choleretische Wirkung ausüben (30,37), bzw. daß zwischen der biliären Gallensäurenausscheidung und dem Gallenfluß eine lineare Beziehung besteht (29) (Abb. 3).

Pro Mikromol biliär sezernierter Gallensäure werden bei der Ratte (30) annähernd 8 µl, beim Menschen 7-11 µl Galle gebildet (5,26,32). Erst vor einigen Jahren wurde an der perfundierten Rattenleber gezeigt, daß für die Aufnahme von Gallensäuren in die Leberzelle ein Natrium-abhängiger Transportmechanismus existiert (34). Die Effizienz dieses Transportvorganges liegt weit über den physiologischen Anforderungen, sodaß normalerweise nicht er sondern das Gallensäurenangebot an die Leber der limitierende Faktor der Gallenbildung ist.

2.) Gallensäureunabhängige Gallensekretion

Da viele Beobachtungen dafür sprachen, daß der Hepatozyt auch eine von der Gallensalzsekretion unabhängige Fraktion produziert, z.B. erhält man an isolierter Rattenleber auch ohne Gallensäuren einen Gallenfluß, ließ sich durch Extrapolation der Regressionsgeraden gegen eine hypothetische Gallensalzausscheidung von Null im Koordinatensystem zwischen Gallenfluß und Gallensalzexkretion (Abb. 3) diese Fraktion auch berechnen.

Sie macht bei der Ratte ca. 50-70 %, beim Menschen 40-50 % aus. Dieser Gallenfluß beträgt in dem in Abb. 3 dargestellten Experiment (18) noch 4 µl/min/100 g Körpergewicht, was 69 % des gesamten spontanen Gallenflusses ausmacht.

Diese Art von Gallenbildung dürfte auf dem aktiven Transport von Natrium beruhen. Es besteht nämlich eine enge Beziehung zwischen der Aktivität der Na-K-ATPase, der canaliculären Hepatozytenmembran und dem gallensäurenunabhängigen Gallenfluß (35). Dieser Gallenfluß hängt auch vorwiegend von der Leberzellmasse und ihrem Funktionszustand ab (16).

Der hepatische Transport von Gallensäuren und Natrium ist das "flußerzeugende System", in dessen Sog zahlreiche andere Stoffe, z.B. organische Anione etc. in die Galle ausgeschieden werden. Diese im Plasma an Eiweiß gebundenen Stoffe werden durch einen Carrier-Mechanismus in den Hepatozyten aufgenommen, durch Bindung an das plasmatische Protein in der Zelle gespeichert (25) und oft durch Konjugation oder eine andere metabolische Umwandlung wasserlöslicher gemacht. Die

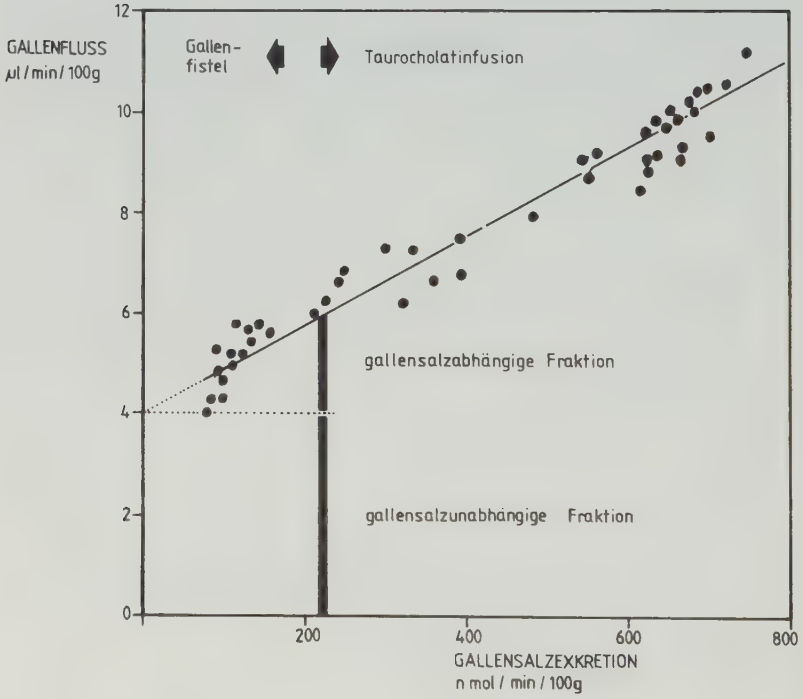


Abb. 3 Gallensalzabhängige und -unabhängige Fraktion des Gallenflusses bei der Ratte. Der vertikale Balken repräsentiert den mittleren basalen Gallenfluß der Tiere, die gallensalzunabhängige Fraktion wurde durch Extrapolation der Regressionsgeraden gegen x=0 ermittelt.

Ausscheidung dieser organischen Anione ist durch ihr "Transportmaximum" (Tm) limitiert. Die erhöhte Gallensäurenausscheidung vermag das biliäre Tm der organischen Anione zu steigern.

Neben den organischen Anionen und Kationen werden auch andere neutrale Substanzen durch spezielle Transportsysteme sezerniert, z.B. Glykosid Quabain, das gegen einen hohen Galle/Plasma-Konzentrationsgradienten ausgeschieden wird.

b) Ductuläre Gallenbildung (Abb. 2)

Die hormonelle Einwirkung führt insbesondere im Bereich der unteren Gallenwegsepithelien zur Steigerung der Gallensekretion. In den Gallenducti- und ductuli wird eine an Bicarbonat und Chlorid reiche Flüssigkeit sezerniert, deren Produktion durch Sekretin, einem Dünndarmschleimhauthormon angeregt wird, das schon am Ende des 19. Jahrhunderts von Friedmann und Snape als "Hepatocrinin" bezeichnet wurde. Daß Sekretin wirklich den ductulären Gallenfluß beeinflußt, zeigten die Untersuchungen von Wheeler, Ross und Bradley (51), die nach einer intraarteriellen Infusion von Sekretin in die Arteria hepatica, welche bekanntlich die Gallengänge stärker als die Vena portae versorgt, eine verstärkt auftretende Cholerese registrieren konnten. Einen ähnlichen Effekt brachten auch die Gaben von Gastrin, Histamin und Glukagon (53).

C BISHERIGE KENNTNISSE ÜBER DIE MÖGLICHKEITEN DER QUALITATIVEN UND QUANTITATIVEN GALLENSEKRETIONS-ÄNDERUNG

Der Mensch bildet täglich 0,5-1 l Gallenflüssigkeit, die Ratte durchschnittlich 12-17 ml. Die Zusammensetzung der normalen Galle bei Mensch und Ratte zeigen Tab. 2 und 3.

Außerhalb der bisher schon besprochenen Mechanismen läßt sich die Gallensekretion noch durch folgende Faktoren beeinflussen:

1.) Lukjanow, Voigt, Albertoni sowie Barben konnten schon lange nachweisen, daß Hunger die Gallensekretion herabsetzt, Nahrungszufuhr vorübergehend die Gallenbildung steigert.
2.) Die Erhöhung des optimalen, innerhalb des Gallenwegsystems herrschenden hydrostatischen Druckes (Optimum 15-25 cm H_2O) auf Werte über 35-40 cm H_2O, führt in der Regel zum Versacken der Gallenbildung (22).
3.) Durch die Steigerung der Leberdurchblutung und Erhöhung des Blutangebotes aus dem Gebiet der Vena portae (s. Versuche von Hunden mit der Eck'schen Fistel) wird die Gallensekretion positiv beeinflußt.
4.) Die Cholerese der Ratte ist nach Kalow von der Körper- und Lebertemperatur abhängig, eine Tatsache, die wir bei unseren Versuchen auch beobachten konnten. Die urethannarkotisierte Ratte ist bekanntlich poikilotherm (Bergsch u. Hoesters). Bei abnehmender körperlicher Temperatur fällt die Gallenproduktionsgeschwindigkeit ab, bei Steigerung der Körpertemperatur zur Norm steigt sie wieder an. Allerdings bringt die Anhebung der Körpertemperatur über die

Tab. 2 Zusammensetzung der Galle beim Menschen n. Kramer

	Lebergalle (g%)	Blasengalle (g%)
Wasser	95-98	92
Gallensalze	1,1	3-10
Bilirubin	0,2	0,5-2
Cholesterin	0,1	0,3-0,9
Fettsäuren	0,1	0,3-1,2
Lezithin	0,04	0,1-0,4
	(mval/l)	(mval/l)
Na	145	130
K	5	9
Ca	5	12
Cl	100	75
HCO_3	28	10

Tab. 3 Gehalt der für die Arbeit wichtigsten Gallenbestandteile in normaler Rattengalle

	n. Boyer	n. Świerczek et al.
Gallenfluß 0-2 h		32 ± 11 µl/min/kg
Bilirubin		16.6 ± 4.89 mg/100 ml
Gallensalze	37.3 ± 4.9 mmol/l	
Cholesterin	0.6 ± 0.1 mmol/l	0.17 ± 0.04 mg/ml
Phospholipide	6.9 ± 0.7 mmol/l	4.2 ± 0.99 mg/ml
FFS		4.0 ± 1.60 mmol/ml

Eiweißreiche Kost entfaltet eine starke choleretische Wirkung, fettreiche Kost wirkt eher mehr cholagog. Ebenso kann mittels einer geeigneten Fütterung (9) eine Gallensäuresekretion aufrechterhalten werden, bei der es nicht zur Übersättigung mit Cholesterin kommt. Dies kann man durch eine nahrungsbestandteilenthaltende Fütterung erreichen, z.B. mittels Kleie oder Ballaststoffe, die die Magenentleerung verzögert oder die intestinale Passagezeit verlängert.

Norm hinaus wieder eine Abnahme der Sekretionsgeschwindigkeit.

5.) Nach Clara hängt die Gallensekretion auch von dem Funktionszustand der Leberzelle ab, insbesondere der Abgabegeschwindigkeit von Stoffen, die in der Galle höher konzentriert sind als im Plasma, z.B. Bilirubin, Paraaminohippurat und einer Reihe von Antibiotika, also Stoffen, die mittels aktiver Sekretion aus der Leberzelle abgegeben werden.

6.) Körper- und Lebergewicht beeinflussen signifikant (Cook u. Mitarbeiter) sowohl die produzierte Gallengesamtmenge als auch den Gallenfluß; eine Abhängigkeit, die wir in unserer Arbeit auch bestätigen können.

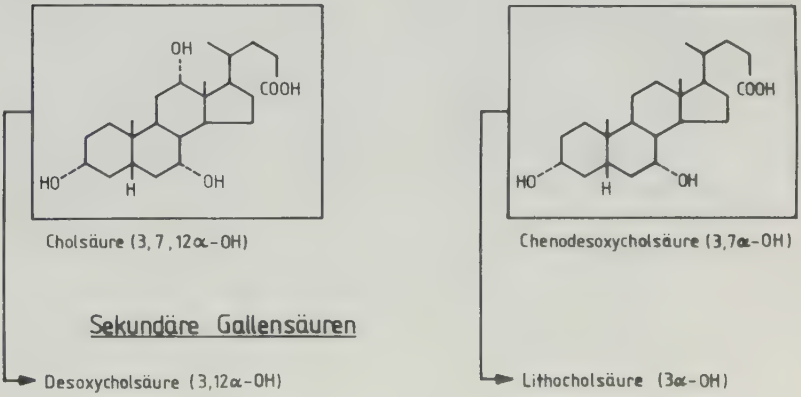
7.) Das vegetative System - der Vagus erhöht, der Sympaticus senkt die Gallenbildung - beteiligt sich auch an der Regulation der Gallenbildung.
Bykow et al. haben experimentell in Zusammenhang mit der Gallensekretion die Ausbildung von bedingten Reflexen am Hund nachgewiesen. Dabei kann der Umfang der reflektorisch bedingt produzierten Galle die Menge der bei unbedingter Reizung übertreffen (22). Es darf daher angenommen werden, daß auch während des Verdauungsablaufes bedingte Reflexe fördernd und hemmend auf die Gallenausscheidung einwirken. Demzufolge muß auch die Leber, die bis dahin als ziemlich unabhängig von einer nervalen Erregung galt, den "feinsten Regungen des Nervensystems" unterworfen sein (Bykow).

8.) Die Intaktheit des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäuren ist für die hepatische Gallenproduktion von eminenter Bedeutung. Mehr als 95 % der in das Duodenum ausgeschiedenen Gallensäuren gelangt nach Resorption in das terminale Ileum via Pfortaderblut zur Leberzelle und reguliert über einen negativen Feedback-Mechanismus ihre eigene Synthese (40).

9.) Die hepatische Cholesterol- und Gallensäuresynthese ist durch einen nächtlichen Anstieg der Synthesegeschwindigkeit gekennzeichnet. Der diurnale Rhythmus der Synthese ist nicht nur von den endokrinen und zentralnervösen Faktoren sondern auch von den Vorgängen in der Leberzelle selbst abhängig (49).

Die G a l l e (ahd. galla, gr. fel, chole) enthält als Hauptbestandteile und wichtige Emulgatoren Glykocholund Taurocholsäure, Glykochenodesoxychol- und Taurochenodesoxycholsäure, Cholesterin und Lezithin.

Abb. 4 Primäre Gallensäuren



Die Gallensäuren (Abb. 4) entstehen durch Hydroxylierung an 7α und 12α, durch Isomerisierung der $\Delta^5 \rightarrow \Delta^4$ - Doppelbildung, durch Hydrierung der Δ^4-Doppelbildung, durch Isomerisierung der 3β →3α-OH-Gruppe und durch Verkürzung der Seitenkette des Cholesterols (Abb. 5).

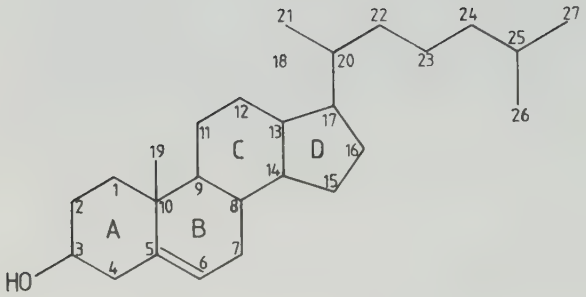


Abb. 5
Cholesterol

Die intrazellulär entstandenen "primären" Gallensäuren liegen als Co-Enzym-A-Verbindungen vor und werden normalerweise mit Glycin oder Taurin im Verhältnis G3 : T1 konjugiert. Die konjugierten Gallensäuren gelangen als Mizellen in die Gallenblase bzw. in den Darm und werden über den enterohepatischen Kreislauf umgesetzt. Die in den Dickdarm gelangten Gallensäuren werden durch die Bakterien dekonjugiert und in Position 7 dehydroxyliert. So entstehen die sogenannten "sekundären" Gallensäuren, die noch zum Teil rückresorbiert werden (20). Die Synthese von Gallensäuren wird über ihre Konzentration in der Leber reguliert. Das synthesegeschwindigkeitsbestimmende Enzym ist die 7α-Hydroxylase, die die Hydroxylierung des Cholesterols am $C_{7\alpha}$ katalysiert.

C h o l e s t e r o l (Abb. 5), das sich im Organismus an der Fettresorption mitbeteiligt, jedoch vor allem Bestandteil der Plasmamembran jeder Zelle ist, wird dem Körper

a) exogen zugeführt und
b) in der Darmmukosa bzw. der Leber synthetisiert.

Von der Leber aus kann das Cholesterol

1.) mit der Galle ausgeschieden werden,
2.) zu Gallensäuren umgewandelt werden oder
3.) in Form von Lipoproteinen (α-LP = HDL, β-LP = VLDL) ins Blut, z.B. zur Bildung von Membranen oder zur Synthese anderer Steroide abgegeben werden.

Cholesterol wird aus Acetyl-CoA, das via Citrat ins Cytosol gelangt, synthetisiert. Die Synthese geht über die Bildung von Mevalonsäure, die zum aktiven Isopren verwandelt wird und dann zum Entstehen der linearen Squalen führt. Der lineare Squalen wird nach Anlagerung an ein Squalen- und Sterol-Carrier-Protein zum Cholesterol umgewandelt.

Der Cholesterolgehalt des Plasmas wird von der endogenen Synthese und vom Cholesterolgehalt in der Nahrung bestimmt, und zwar bei cholesterolreicher Nahrung wird die HMG-CoA-Reduktaseaktivität reduziert, bzw. die Enzymsynthese gehemmt. Bei Lipoproteinämie Typ II ist diese Feedback-Hemmung der HMG-CoA-Reduktase vermutlich infolge eines defekten Rezeptorproteins gestört (20).

Nach dem kurzen Exkurs über den Metabolismus der Gallensäuren und des Cholesterols wollen wir aber zum Thema der Gallensekretionsänderung zurückkehren.

Unter den mannigfaltigen Einflüssen, die den Gallenfluß zu ändern vermögen, waren dies vor allem die pflanzlichen Drogen, deren sowohl choleretische als auch cholekinetische (cholagoge) Wirkung der Mensch schon seit dem Altertum kannte.

Heute bezeichnen wir als "Choleretika" (Cholepoetika) die Stoffe, die in der Leber eine erhöhte Gallenproduktion bewirken. Dabei unterscheiden wir
a) direkte und
b) indirekte Choleretika.
Die "direkten Choleretika" rufen eine erhöhte Gallenproduktion durch direkte Einwirkung auf das Leberparenchym, und dies auch bei parenteraler Verabreichung hervor. Die "indirekten Choleretika" veranlassen die Duodenalschleimhaut zur Abgabe eines choleretisch wirksamen Hormons (z.B. Sekretins).

Andererseits werden unter "Cholekinetika" (Cholagoga) die Mittel verstanden, die zu einer erhöhten Gallenentleerung durch Änderung der Motilität der Gallenblase und der abführenden Gallenwege führen.

Die Zahl der gallenwirksamen Substanzen ist relativ hoch. Dabei kombiniert man in einem Präparat meistens mehrere Komponenten (z.B. Pflanzen). Entscheidend für die Gallenwirksamkeit der einzelnen Substanzen ist das Vorhandensein von alkoholischen Gruppen, wobei die höchste Aktivität die primären Alkoholverbindungen aufweisen.

Die gallenwirksamen Drogen, die aus vielen Pflanzen seit altersher gewonnen werden, sind wässrige oder alkoholische Extrakte von verschiedenen Pflanzenteilen (z.B. Radix, Rhizoma, Cortex, Herba, Folia, Flores, Fructus, Semen).

Ebenfalls werden aus Pflanzenteilen hergestellte ätherische Öle als Bestandteile bestimmter Arzneizubereitungen verwendet.

Zu den gallentreibenden Pflanzen, die alkaloidhaltig oder alkaloidfrei sind, gehören u.a. auch
Schöllkraut,
Spinat,
Curcuma und
Pfefferminze,
die Bestandteile des in unserem Versuchs benutzten Cholagogums sind.

Chelidonium majus - Schöllkraut

Über diese Heilpflanze sind erste Berichte schon aus der Zeit des Hippokrates (5. Jh.v.Chr.) bekannt. Ebenso wußte man im antiken Rom und in der deutschen Volksmedizin (Bock 1572, Randemacher 1852) von der heilenden Wirkung dieser Droge bei Erkrankungen der Leber und Gallenblase.

Wichtigster der chemischen Inhaltsstoffe ist das "Chelidonin", eine Alkaloid-Base, die bereits 1924 von Godefroy entdeckt und von Probst rein hergestellt wurde. Weitere Hauptalkaloiden sind Homochelidonin, Sanguinarin, Chelerythrin usw. Als erste bestätigten Fritz u. Schaffler bei klinischer Anwendung die ausgezeichnete cholagoge Wirksamkeit des reinen Chelidonins.

Steinegger u. Hänsel (42) schreiben diese Wirkung dem Berberin zu (cholezystokinetischer Effekt durch Erregung der glatten Muskulatur).

In der Untersuchung von J.Ch. Baumann (1) ergab sich nach Gabe von Extr. Chelidonii spirit. sicc. bei Patienten mit Hepatopathien ein statistisch gesicherter Sekretionsanstieg für Bilirubin, Cholesterin, Lipase und α-Amylase, wobei die Maximalwirkung in der 70.-100. Minute nach Extraktgabe registriert wurde. Bei langsamer Steigerung des Gallenflusses ist somit sowohl eine cholezystokinetische, aber vor allem eine choleretische Wirkung des Chelidonins anzunehmen.

Spinatia oleosa - Spinat, Gattung Chenopodiacae (8)

Spinat ist eine zwei- oder einhäusige Pflanze, deren Blätter als Gemüse wegen des hohen Gehaltes an Vitamin A, B und C verwendet werden. Als wirksame Stoffe sind Eisen und Spinat-Sekretin vorhanden, die außer einer cholagogen Wirkung auch die Pankreassaftsekretion anregen. Spinat wurde erst am Ende des Altertums in Persien angebaut und wahrscheinlich von Arabern im frühen Mittelalter nach Spanien eingeführt.

Curcuma longa L. - Gattung der Ingwergewächse - Zingiberaceae (17)

Die kriechenden Wurzelstöcke dieser Pflanze enthalten scharf schmeckende, aromatische Stoffe, weshalb sie als Heilmittel und Gewürz (Curry) verwendet werden. Die Zittwerwurzel wird im 6.-7. Jh.n.Chr. von spätantiken Autoren als von Indien kommend und dort gebräuchlich erwähnt. Sie erscheint in Europa im 8. Jh. und beinhaltet als gallenaktive Stoffe Curcumin,

Bitterstoffe, Fett, Säuren, Harze und Alkohol. Nach Dieterle u. Kaiser enthält das ätherische Öl von Curcuma domestica 5 % para-Tolyl-methyl-carbinol, das sich in Tierversuchen von F. Grabe (15) als gallentreibende Substanz herausstellte, jedoch für die Konzentration der einzelnen Gallenbestandteile nicht bestimmend war.

Heute werden das Curcumin, der gelbe Farbstoff von Curcuma longa, domestica und xanthorica sowie das ätherische Öl als gallenwirksame Substanzen anerkannt (42).

Mentha piperita L. - Pfefferminze

Sie ist eine bis 1/2 m große, uralte Kulturpflanze von angenehmem, charakteristisch aromatischem Geruch. Sie wurde schon in ägyptischen Gräbern aus der Zeit von 1200-600 v.Chr. gefunden.

Der Hauptwirkstoff, der bis 1,5 % im Pfefferminzblatt vorkommt (2), ist ein farbloses oder blaßgelbes ätherisches Öl (Ol. Menthae piperitae), dessen Hauptbestandteil durchschnittlich 50-60 % l-Menthol (Pfefferminzkampher) ist (14).

M e n t h o l , das mannigfaltige pharmakologische Wirkungen entfaltet, wirkt kräftig cholagog-choleretisch und stark spasmolytisch. Eine antiseptische Einwirkung auf die Gallenflüssigkeit ist ebenfalls bekannt (8). Da der Gesamtblätterextrakt cholagog wirksamer ist als das Ol. Menthae piperitae allein, muß eine Beteiligung der Nebenwirkstoffe (z.B. Gerb- und Bitterstoffe) angenommen werden.

Wie am Beispiel von Menthol zu sehen ist, weisen die pflanzlichen Drogen außer der choleretischen und cholekinetischen Wirkung auch eine Reihe anderer, z.B. spasmolytischer, laxativer, diuretischer und sekretolytischer Wirksamkeiten (Komplexität der Wirkung) auf. Die hier wichtigen gallensekretorischen Eigenschaften der pflanzlichen Drogen gründen auf ihren Gehalt von unterschiedlichsten chemischen Substanzen.

Im weiteren sollen einige von diesen, auch in Pflanzen vorkommenden gallenflußanregenden Substanzen aufgeführt werden.
Chemisch gesehen handelt es sich dabei um

1.) Phenylalkanole
2.) Phenylalkansäuren
3.) ungesättigte Fettsäuren und Öle
4.) mehrwertige Alkohole und Äther
5.) Phenole und Phenoläther
6.) Salicylsäurederivate
7.) kondensierte Ringverbindungen
    a) Gallensäuren bzw. fel tauri
    b) Naphthalinderivate.

Im weiteren Zusammenhang wäre auch auf Sekretionsmechanismen anderer Art hinzuweisen:

Die Rindergalle (fel tauri) enthält neben den nativen Gallensäuren, deren Zusammensetzung weitgehend denen des Menschen entspricht, auch Cholesterol, Gallenfarbstoffe, Kalium, Natrium und Muzin, d.h. Stoffe, die insgesamt eine kräftige choleretische Wirkung beim Menschen entfalten. Allerdings besteht in der Wirkung der reinen Gallensäuren und der nativen Galle ein Unterschied.

Native Galle erzeugt eine lang anhaltende Cholerese mit einer beinahen physiologischen Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit.

Die reinen Gallensäuren wirken selbst nicht nur stark choleretisch, sie haben auch eine ausgeprägte cholekinetische Komponente. Im Darm aktivieren sie Pankreaslipase, emulgieren die wasserunlöslichen Fettsäuren und fördern die Resorption der Fette und fettlöslichen Vitamine, regen die Darmperistaltik an, wirken dadurch leicht laxierend und darüber hinaus besitzen sie auch diuretische Eigenschaften. Sie erzeugen die arterielle Hyperämie der Leber und intensivieren damit die sekretorische Tätigkeit des Gallenepithels.

Terpene, Hauptbestandteile des aus Pflanzen gewonnenen ätherischen Öls, beeinflussen den Gallenfluß ebenfalls positiv. Ihre Wirkung beruht auch auf einer verstärkten Hyperämisierung, wodurch es zu einer erhöhten Transsudation und Diapedese kommt. Die bekanntesten Terpene sind Menthol, Kampher, Borneol, Zineol, Pinene, Fenchon, Karvon usw.

Hormone und Enzyme

Sekretin, von Bayliss u. Starling erstmals aus der Schleimhaut des Duodenums vom Hund isoliert, von Bodansky et al. zuerst synthetisiert, stimuliert den Pankreas zur erhöhten Enzym- und Bikarbonatsekretion. Die Wirkung auf die Galle wird dem beigemengten Cholecystokinin zugeschrieben. Es werden auch direkte Wirkungen des Sekretins auf Leber und Gallenblase diskutiert. Die Wirkung des Sekretins ist mit zwei weiteren Intestinalhormonen, dem Gastrin und Histamin, verknüpft. Der

Sekretionsmechanismus wird durch den pH-Wert des Duodenums, der von der Salzsäureproduktion des Magens abhängt, reguliert. Die gesteigerte Sekretinausschüttung führt über eine Hemmung der salzsäuresekretionsstimulierenden Hormone (Gastrin, Histamin) zur Abnahme der Magensäureabgabe.

Cholecystokinin, das mit Pankreozymin identisch ist, stammt ebenfalls aus der Duodenalschleimhaut, bewirkt eine Zunahme der exkretorischen Leberfunktion, steigert die Gallenblasenkontraktion und die Motilität des Sphincter Odii, aktiviert die Darmperistaltik und hemmt die Saftproduktion des Magens.

Zoerulein, ein aus der Haut des australischen Frosches Hyla cerulea gewonnenes Dekapeptid, weist ähnliche Wirksamkeiten wie das Cholecystokinin auf.

Auch gereinigte HHL-Präparate vermögen eine Gallenblasenkontraktion hervorzurufen.

Pancreatinum, ein Enzymgemisch, gewonnen aus frischen Bauchspeicheldrüsen von Schlachttieren, wird als sog. Enzymato-Choleretikum bzw. Cholagogum benutzt.

Endokrine Faktoren,

z.B. Insulin, Trijodthyronin, Cortison und Glukagon können auch die Cholerese der Leber beeinflussen. Nach Vaille et al. beschleunigt Insulin bei Ratten die Gallenproduktion und Pankreassekretion beträchtlich. Ebenfalls läßt sich die Gallensekretion durch Enzyminduktion, z.B. durch UDP-Glukuronyltransferase mittels Phenobarbital, Spironolacton und Pregnenolon-16α-Carbonitril erhöhen und dadurch der Serumbilirubinspiegel senken.

Eine Steigerung der gallensalzunabhängigen Fraktion kann durch Pharmaka, die den Gehalt der Leber am zyklischen AMP erhöhen, wie Theophyllin (12), Glukagon (10), Hydrocortison oder zyklisches AMP (28) selbst erzielt werden.

Die Steigerung des Gallenflusses kann auch auf osmotischem Wege erreicht werden, wie das bei Fremdsubstanzen der Fall ist, z.B. bei der biliären Exkretion von Acetaminophen oder Febuprol (52).

Sogar bei der chronischen Leberschädigung, wie Leberzirrhose (3), chronischen Hepatopathien, kongenitaler Dilatation des Gallengangsystems, die zu einer Proliferation von Leberductuliepithelien führen, wird ein erhöhter Gallenfluß registriert.

Andererseits läßt sich die Cholerese auch in negativem Sinne beeinflussen.

Cholestatisch können die Gallensäuren selbst wirken. Taurolithocholsäure z.B. hemmt den Gallenfluß schon in niedriger Dosierung und führt bei Versuchstieren zur Leberzirrhose. Chlorpromazin präzipitiert Gallensäuren, und die Präzipitate können hypothetisch in der Canaliculusmembran ihre Immunantwort initiieren, die den cholestatischen Chlorpromazinikterus zur Folge hat. Leberschädigungen wie Hepatozytopathien oder enzymatische Störungen und damit verbundene Gallensäuresynthesestörungen erniedrigen die Gallensekretion. Eine Hemmung der Na-K-ATPase kann experimentell z.B. bei Kaninchen mittels Pharmaka (Ethacrinsäure und Amilorid (12)) erzielt werden.

Weiterhin läßt sich der Gallenfluß signifikant bei einer Übersteigerung des Transportmaximums für be-

stimmte Stoffe vermindern. So hemmt die diagnostische Gabe von Bengalrot, Bromsulphalein, Gallenkontrastmitteln und Indocyangrün über ihr "Tm" die gallensalzunabhängige Fraktion der Galle. Äthinylöstradiol vermindert die gallensalzunabhängige Fraktion und das Gallensäure-"Tm" ebenfalls.

D DIE BESONDEREN EIGENSCHAFTEN DER PHOSPHOLIPIDE IM GESAMTSTOFFWECHSEL, INSBESONDERE FÜR DAS LÖSUNGSVERMÖGEN DER GALLENFLÜSSIGKEIT

a) Lipide, bzw. Phospholipide im allgemeinen

Die Lipide zeichnen sich durch ihre gemeinsamen physikalisch-chemischen Eigenschaften und ihre biologische Funktion aus. Vom chemischen Standpunkt aus sind es sehr heterogene Stoffe, die, wenn sie ein Fettsäureabkömmling sind, in 3 Gruppen eingeteilt werden können:
1.) neutrale Lipide,
2.) Phospholipide,
3.) Glykolipide.

Die Phospholipide, d.h. die Glycero- und die Sphingophosphatide enthalten einen Phosphatrest.
Sie sind polar. Ihr Molekül besteht aus einem polaren hydrophilen und einem apolaren hydrophoben Anteil (Abb. 6).

Aufgrund dieser amphipathischen Eigenschaft bilden sie Doppelschichten, die im Wasser hydrophile Oberflächen mit hydrophobem inneren besitzen. Der apolare hydrophobe Teil ist durch die Gegenwart von Fettsäuren bedingt, der polare hydrophile Anteil enthält eine stick-

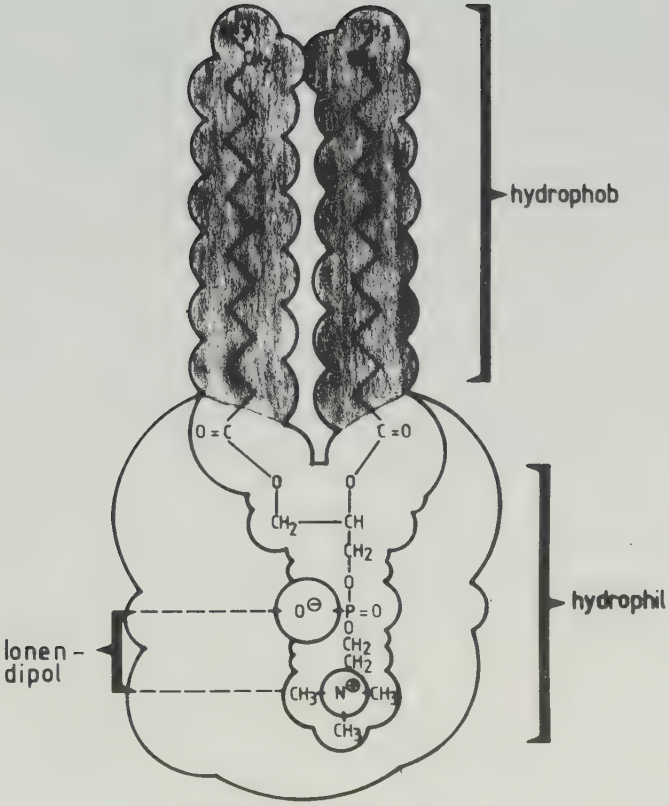


Abb. 6 Lecithinmolekül (Modell) n. Rapaport

stoffhaltige Base und eine Phosphatgruppe. Er ist ein Zwitterion, bedingt durch die negative Ladung des Phosphats und durch die positive Ladung des Stickstoffs. Diese Gegensätzlichkeit verleiht den Phospholipiden die Rolle eines Lösungsvermittlers für hydrophobe Stoffe. Sie zeigen auch eine Fähigkeit, beständige Emulsionen im Wasser zu bilden (33).

Die Synthese der Glycerophosphatiden ist im glatten endoplasmatischen Retikulum lokalisiert und besonders in der Leberzelle ausgeprägt. Der auffallend aktive Glyzerinphosphat-Stoffwechsel der Leber erklärt sich daraus, daß die Glyzerinphosphatide als hauptsächliche Transportform der Blutplasmalipide in der Leber gebildet werden und daß andere, an Phosphatid arme Organe durch die Leber versorgt werden.

Die Biosynthese der Glycerophosphatide erfolgt unter Aktivierung der Reaktionspartner durch CTP, wobei die Phosphatgruppen des fertigen Phospholipidmoleküls meist aus ATP stammen.

P h o s p h a t i d y l c h o l i n (Lezithin) entsteht über die Reaktion von Diglycerid mit CDP-Cholin unter Abspaltung von CMP. CDP-Cholin wurde nach Umsetzung des Cholinphosphats mit CTP gebildet. Somit ist die Biosynthese des Lezithins von dem Cholinvorrat abhängig, dessen Synthese andererseits das Vorhandensein von genügend Methylgruppendonatoren (Methionin) voraussetzt. Eine eiweißarme Diät führt nämlich zur Umschaltung der Phosphatid- auf eine Triglyceridsynthese mit der Folge der Fettleberentstehung. Der Abbau von Glycerophosphatiden wird durch Phospholipasen katalysiert (hydrolytische Abspaltung der Fettsäuren aus Glyzerinphosphatiden).

b) Funktion der Phospholipide

1.) Aufbau von Zellmembran

Die Membranen bestehen aus einem Gemisch von Proteinen und Lipiden, und zwar im Verhältnis 2:1. Einer der Hauptbestandteile von Membranen sind Phospholipide, wie Lezithin und Sphingomyelin. Die polaren Lipide bilden in wässriger Lösung eine Doppelschicht aus, die sog. Membranmatrix, in der Proteine und Glykoproteine integriert sind. Die flüssigen Kohlenwasserstoffreste der langkettigen Fettsäuren sind dabei in das hydrophobe Innere, die hydrophilen Gruppen zu der äußeren Seite der Membran gerichtet. Die Membranen haben keine starren Strukturen, sie zeigen mehr den Charakter einer Lösung, einer Flüssigkeit, die dauernd ihre Komponenten verlieren und neue aufnehmen kann. Dabei stellen sie eine Voraussetzung für die Kompartimentierung der Zelle dar, da sie Diffusionsbarrieren bilden. Sie erlauben die vektorielle Anordnung von Stoffwechselwegen und sind an der Zellerkennung und Signalverarbeitung beteiligt.
Der flüssige Zustand der Membranphospholipide wird durch das Zusammenwirken folgender struktureller Parameter von der Zelle aufrecht erhalten:

α) durch Vertretung der hochungesättigten langkettigen Fettsäuren zur Acylierung der 2-Position der Glycerophosphatide,

β) durch polare Gruppen wird die Packungsdichte und Beweglichkeit der Fettsäurenketten beeinflußt,

γ) durch Cholesterinwirkung als Modifikator (Interkalation, Abdichtung) wird der flüssige Zustand der Membran miterhalten.

Somit wird die Membranfluidität, d.h. die Konformationsänderung der Fettsäurenketten, die für die transmembralen Transportvorgänge und vor allem für die Aktivität wichtiger membranständiger Enzyme von Bedeutung ist, von der Struktur der membranhaltigen Phospholipide verständlich und beeinflußbar.

Direkt abhängig von der Phospholipidstruktur, bzw. von ihrem Gehalt an hochungesättigten Phospholipiden ist die enzymatische Aktivität der folgenden membrangebundenen Enzyme und Vorgänge:

1.) β-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (Mitochondrienmembran),
2.) Na-K-ATPase, die für den Ionentransport verantwortlich ist,
3.) Ca-ATPase des sarkoplasmatischen Retikulums (43),
4.) Reaktivierung des Apoenzyms durch hochungesättigte Lezithine, besonders wirksam der "essentielle Phospholipid" (24,25,43),
5.) Abhängigkeit des Elektronentransports der mitochondrialen Atmungskette von PL-Anwesenheit (z.B. Cytochrom-c-Oxidase),
6.) Transduktionsfunktion der Phospholipide der Plasmamembran zwischen Hormon-Rezeptor und katalytischer Gruppe der Adenylzyklase,
7.) die bloße Anwesenheit der Phosphatidylcholinen ist für die Bildung von den wichtigsten Prostaglandinen von Bedeutung; sie werden nämlich aus der Eicosatrien- und Eicosa-Tetraensäure (Arachidonsäure), die beide aus der essentiellen Linolsäure entstehen, gebildet. Diese Fettsäurevorstufen liegen als Bausteine der Membranlipide in der Zelle vor und werden durch Phospholipase A_2 freigesetzt.

2.) Beteiligung an der Lipidverdauung

Die Lipide werden im Darm zunächst mechanisch zu Fetttropfen emulgiert (ca. 1000-2000 nm). Hier greifen die Verdauungsenzyme an. Die wasserunlöslichen Verdauungsprodukte, die langkettigen Fettsäuren, das Cholesterol und die Monoglycide bilden zusammen mit den Gallensäuren und dem Lezithin der Galle sowie auch noch mit den unverdauten Phospholipiden die sog. gemischten Mizellen (Größe 3-6 nm).

Diese Fettpartikel sind zunächst das Endprodukt der Verdauung. Die im Wasser schwer löslichen Lipide werden im Blut in Form von Lipid-Protein-Komplexen transportiert; hierbei wirken die Phospholipide, die Proteine und das Cholesterol als Emulgatoren. Die so entstandenen Lipoproteinkomplexe können in folgende 4 Fraktionen unterteilt werden:

α) Chilomikronen
β) VLDL
ω) LDL
$\wedge$) HDL

HDL bestehen aus 2 apo Lipoproteiden, und zwar aus apo Lp I und apo Lp II, die zu fast gleichen Teilen aus Protein und Lipiden zusammengesetzt sind. Die physiologische Bedeutung von HDL liegt vor allem in der Funktion als Substrat für die LCAT-Reaktion (Lezithin-Cholesterin-Acyl-Transferase). Dabei wird Cholesterin zu Cholesterinester verestert, dies weiter dem Leberkatabolismus zugeführt. Hier dient das Phosphatidylcholin (Lezithin) als Acyl-Donator für die ^{3}-Hydroxyl-Gruppe des Cholesterins. Es entsteht Cholesterinester und Lysophosphatidylcholin.

Die Untersuchungen von Stoffel, Därr u. Salm (44) zeigten, wie wesentlich die Fettsäurezusammensetzung für die Eigenschaften des apo Lp-A-I-Phospholipid-Komplexes ist. Die Bindung des apo Lp-A-I an Phospholipid mit gesättigten Fettsäuren benötigt das Lysolezithin, während die ungesättigten Lezithine oder das polyenfettsäurereiche Lezithin ohne Lysolezithin an das apo Lp banden.

Die LCAT reagiert in erster Linie mit Cholesterin und Phosphatidylcholin der HDL-Fraktion. Wichtigster Syntheseort von LCAT sowie HDL ist die Leber. Neu synthetisiertes HDL erscheint elektronenmikroskopisch als Scheiben (Bilayer) und enthält zuerst kein Cholesterinester. Die Veresterung des Cholesterins erfolgt wahrscheinlich erst im Blut, wobei es durch molekulare Umlagerung zu einer Konversion des Bilayers zur sphärischen Mizelle kommt. Die Aktivität des Enzyms (LCAT) hängt von den physikochemischen Eigenschaften des Substrates ab. Obwohl verschiedene Fettsäuren des Phosphatidylcholins als Substrat in Frage kommen, ist der Fluiditätsgrad der Acylketten für die Transacylierung von besonderer Bedeutung.
Mit hochungesättigten Phosphatidylcholinen ist das Enzym verhältnismäßig aktiver als mit gesättigten (43).

3.) Phospholipide als Lösungsvermittler

Die Lipidzusammensetzung der Galle ist von größter Bedeutung für die Pathogenese der Cholelithiasis, denn das Cholesterol ist in unseren Breiten das Hauptbestandteil fast aller Gallensteine (4,46).

Mehrere Untersuchungen deuten darauf hin, daß beim Menschen die biliäre Ausscheidung des Cholesterols weniger von Gallensäurezufuhr als die der Phospholipide abhängig ist (38,47).

Wie schon in Abb. 1 gezeigt, beteiligt sich das Phosphatidylcholin maßgeblich daran, daß das Cholesterin in Lösung gehalten wird.

Allerdings wird erst ab einer gewissen Gallensalzexkretion - beim Menschen 10 µmol/kg/h - eine adaequate Menge an Lezithin ausgeschieden. In Form von gemischten Mizellen enthält die Lezithinhülle in ihrem lipophilen Zentrum das Cholesterin gelöst.

III. F R A G E S T E L L U N G

A VERANDERT EINE VORHERIGE, ÜBER 24 STUNDEN GEHENDE FÜTTERUNG DER RATTE MIT EINER AN PHOSPHOLIPIDEN ANGEREICHERTEN KOST DIE QUALITÄT UND QUANTITÄT DES GALLENSEKRETS ?

B WENN EINE VERÄNDERUNG EINTRITT, WELCHE PARAMETER (VOLUMEN, GESAMTGALLENSÄUREN, GESAMTCHOLESTERIN) WERDEN AM STÄRKSTEN VERÄNDERT ?

C UNTERSCHEIDET SICH DAS CHROMATOGRAPHISCH GEWONNENE ANALYSESPEKTRUM VON DEM ERGEBNIS, DAS AN EINER KONTROLLGRUPPE OHNE EPL-ZUGABE GEWONNEN WURDE ?

IV. M E T H O D I K

A ALLGEMEINE VERSUCHSANORDNUNG

a) Tiermaterial (Versuchstiere)

Wir benutzten weiße männliche und weibliche Wistar-Ratten, Stamm Sraque-Dawley, aus dem Zentralinstitut für Versuchstiere in Hannover, mit einem durchschnittlichen Gewicht von 450 ± 30 g bei männlichen und 288 ± 13 g bei weiblichen Tieren.

b) Versuchstierhaltung

Konventionelle Tierhaltung in Drahtbodenkäfigen, einzeln, mit hygienischem Bassin, in Tierräumen, die eine konstante Temperatur von 22-24° C und eine relative Luftfeuchtigkeit von 40-60 % aufweisen, bei einem 12-stündigen Tag-Nacht-Rhythmus. Beleuchtung künstlich, 12 Stunden lang. (Die Haltung entsprach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Versuchstiere).

c) Fütterung

ad-libitum-Fütterung wie vor dem Versuch mit der Standarddiät "Altromin" Nr. 1320 von folgender Zusammensetzung:

Rohprotein	19 %
Rohfett	4 %
Rohfaser	6 %
Asche	7 %
Wasser	13,5 %
N-freier Extr.	50,5 %
umsetzbare Energie	3100 kcal/kg

Die Standarddiät enthält:

Mineralstoffe:	Ca 0,7 %
	P 0,2 %
	Mg 0,2 %
	Na 0,2 %
Spurenelemente:	Mn, Fe, Ca, Zn, J und F
Vitamine:	A, C, D_3, K_3, $B_{1,2,6,12}$ Panthothensäure, Folsäure, Biotin und Cholin

24 Stunden vor dem Versuch erhielt die Kontrollgruppe 15 g der Standarddiät Altromin Nr. 1320. Die 2. Gruppe bekam unter die 15 g desselben Futters 10 mg Cholagogum und die 3. Versuchsgruppe sowohl 10 mg Cholagogum als auch 0,2 g von einem essentiellen Phospholipid. Beide Substanzen wurden dem Futter untermischt und im Mörser gleichmäßig verteilt. Das Futter wurde bis zur Narkose den Tieren angeboten und von den meisten Tieren vollständig aufgenommen.

d) Berechnung der Ergebnisse

Die Ergebnisse werden als Mittelwert ($\bar{x}$) mit der Standardabweichung ($s\pm$) angegeben. Zusätzlich erfolgt noch die prozentuelle Auswertung und der Vergleich der einzelnen Parameter.

B SPEZIELLE METHODIK

a) Narkose

Die Ratten erhielten zuerst als Prämedikation 0,5 mg Rompun/kg i.m., wobei vorher 1 ml Rompun mit 10 ml Aqua pro inj. verdünnt wurde. Nach ca. 5-10 Minuten erfolgte die intraperitoneale Gabe von Nembutal in der Dosis von 0,0033 ml/g Körpergewicht, wobei ebenfalls vorher 2 ml Nembutal mit 10 ml Aqua pro inj. verdünnt wurden.

b) Operationsverfahren zur Gewinnung der Galle

Die narkotisierten Ratten wurden auf dem Operationstisch befestigt, das Abdomen mittels eines 4-5 cm langen Längsschnittes in der Linea alba eröffnet. Nach Aufsuchen des Ductus choledochus wurde dieser angeschlungen und mit einem kurzen schrägen Scherenschlag inzidiert. In den eröffneten Choledochus wurde ein dünner PVC-Schlauch von 1 mm Durchmesser eingeführt und mittels der vorgelegten Ligatur fixiert.

Die durch den PVC-Schlauch heraustropfende Galle wurde in die Reagenzröhrchen 2 Stunden lang eingesammelt und mit einer graduierten Meßpipette das Gallenvolumen bestimmt. Die gesammte Sammelperiode von 2 Stunden wurde in 3 Fraktionen, d.h. in 1/2-1/2-1-Stunden-Galle unterteilt.

Nach Befestigung der Gallenfistel wurde die Operationswunde mittels eines, in physiologischer NaCl-Lösung getränkten Mulltupfers abgedeckt. Der Tupfer wurde während der gesamten Versuchszeit naß gehalten, um

jede Austrocknung zu verhindern. Nach Beendigung des Versuchs wurden die narkotisierten Tiere mit einer Nembutalüberdosis getötet.

Bei der Versuchsanordnung sind die Nachteile des Operationstraumas und der Anästhesie bei allen Tieren, also auch bei der Kontrollgruppe, gleich. Sie brauchen deswegen nicht berücksichtigt werden.

c) Bestimmung von Gesamtgallensäuren und Gesamtcholesterin

Die Galle wurde in Reagenzgläschen luftdicht verschlossen und in das Labor der Fa. Nattermann nach Köln geschickt.

Gesamtcholesterinbestimmung:

Zur Cholesterinbestimmung wurde der enzymatische Farbtest, auf der Cholesterinase/Cholesterinoxydase-Reaktion gründend, gebraucht (36). Das Probenmaterial wurde mit Reagenzien angesetzt und nach Inkubation im Spektralphotometer bei 405/410 nm Wellenlänge die Extinktion der Probe bestimmt. Die Konzentration des Cholesterins in der Probe wurde nach Multiplikation der Extinktion der Probe mit einem Umrechnungsfaktor (1311/1290) festgelegt.

Gesamtgallensäurenbestimmung:

Die Gallensäurenbestimmung gründet auf der enzymatischen Reaktion des Deoxycholats mittels der 3α-HSD des in Sterognost-3α-Lösung enthaltenen Enzyms. 10 µl Galle werden mit 2,5 ml Hydrazine hydrate und 0,5 ml Methanol vermischt, dann wird die Absorption der einzelnen Gemische spektrophotometrisch bestimmt. Aus der spezifischen Extinktionsänderung (Δ E) wird die mikromolare Gallensäurenkonzentration der Probe bestimmt.

V. E R G E B N I S S E

A ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNG IN DER KONTROLLGRUPPE (NULLGRUPPE)

Die Kontrollgruppe enthielt insgesamt 27 Versuchstiere, 25 männliche und 2 weibliche Ratten. Das Durchschnittsgewicht betrug bei den männlichen Ratten 448,12 ± 33,407 g, bei den weiblichen Ratten 228,00 ± 12,727 g.

1.) Das Gesamtgallenvolumen (Sammelzeit von 2 Stunden)
bei männlichen Tieren 1,437 ± 0,316 ml, d.h.
0,3186 ± 0,06 ml/100 g Kgw.
Bei weiblichen Tieren 0,627 ± 0,0318ml, d.h.
0,2180 ± 0,021 ml/100 g Kgw.

In der 1. Versuchsstunde produzierten die Ratten
durchschnittlich 0,751 ± 0,202 ml,
in der 2. Versuchsstunde 0,624 ± 0,193 ml.

2.) Durchschnittlicher Gehalt an Gesamtgallensäuren in
der 1. Stunde 17,98 ± 3,147 mmol/l,
2. Stunde 16,18 ± 2,976 mmol/l.

3.) Durchschnittlicher Gehalt an Gesamtcholesterin in
der 1. Stunde 15,682 ± 5,527 mg/100 ml,
2. Stunde 13,002 ± 5,607 mg/100 ml.

B ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNG NACH STIMULATION MIT EINEM CHOLAGOGUM (II-GRUPPE)

Die II-Gruppe enthielt insgesamt 29 männliche Tiere mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 463,55 ± 26,275 g.

1.) Gesamtgallenvolumen nach
2-Stunden-Sammelzeit 1,516 ± 0,337 ml,
in der 1. Stunde Produktion 0,846 ± 0,188 ml,
in der 2. Stunde Produktion 0,697 ± 0,157 ml.
Somit ergibt sich ein durchschnittliches Gallenvolumen von 0,324 ± 0,69 ml Galle/100 g Kgw.

2.) Der durchschnittliche Gesamtgallensäurengehalt betrug
in der 1. Stunde 21,329 ± 4,543 mmol/l,
in der 2. Stunde 17,83 ± 4,443 mmol/l.

3.) Durchschnittlicher Gesamtcholesteringehalt
in der 1. Stunde 14,605 ± 5,144 mg/100 ml,
in der 2. Stunde 13,681 ± 5,686 mg/100 ml.

C ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNG IN DER CHOLAGOGUM-PHOSPHOLIPID-GRUPPE (III-GRUPPE)

Die III-Gruppe bekam zur 15 g Standarddiät Altromin 10 mg Cholagogum und 0,2 g essentielle Phospholipide zugesetzt. Sie bestand aus 11 männlichen und 14 weiblichen Ratten, von denen die männlichen Tiere ein Durchschnittsgewicht von 441,45 ± 30,54 g, die weiblichen von 288,35 ± 14,23 g hatten.

1.) Das Gesamtgallenvolumen der
männlichen Ratten betrug 1,488 ± 0,281 ml, somit
0,3368 ± 0,0596ml/100 g Kgw.
Bei weiblichen Ratten 0,628 ± 0,077 ml, somit
0,263 ± 0,049 ml/100 g Kgw.

2.) Der durchschnittliche Gesamtgallensäuregehalt betrug
in der 1. Stunde (männliche Ratten)
26,272 ± 6,07 mmol/l,
in der 2. Stunde 21,75 ± 6,816mmol/l.

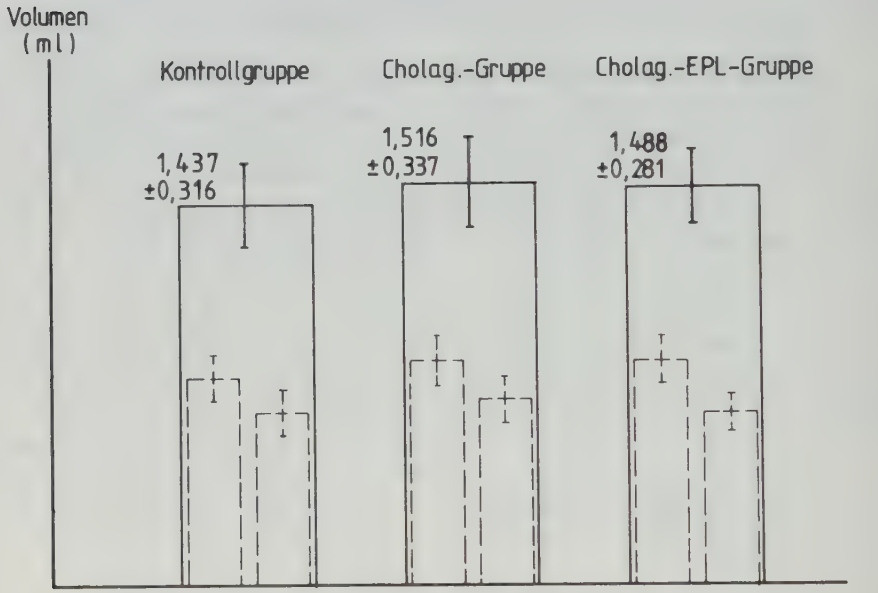
In der 1. Stunde (weibliche Ratten)
23,96 ± 4,487mmol/l,
in der 2. Stunde 21,601 ± 5,05 mmol/l.

3.) Durchschnittlicher Gehalt an Gesamtcholesterin
in der 1. Stunde (männliche Ratten)
16,406 ± 5,833 mg/100 ml,
in der 2. Stunde 16,566 ± 8,049 mg/100 ml.

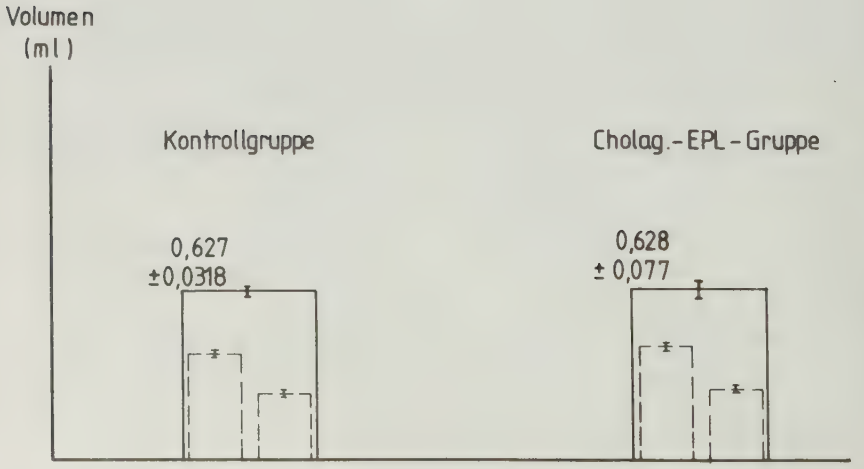
In der 1. Stunde (weibliche Ratten)
18,17 ± 7,518 mg/100 ml,
in der 2. Stunde 20,259 ± 9,586 mg/100 ml.

Zur besseren visuellen Erfassung der Ergebnisse siehe graphische Darstellung der einzelnen Parameter von den 3 Gruppen in Abb. 7, 8 und 9.

Abb. 6 Gesamtvolumen der Galle (Sammelzeit: 2 Stunden)



a: männliche Tiere (unterteilt in 1. und 2. Stunde)



b: weibliche Tiere (unterteilt in 1. und 2. Stunde)

Abb. 7 Gesamtcholesterinkonzentration der 2h-Galle (unterteilt in 1. und 2. Stunde)

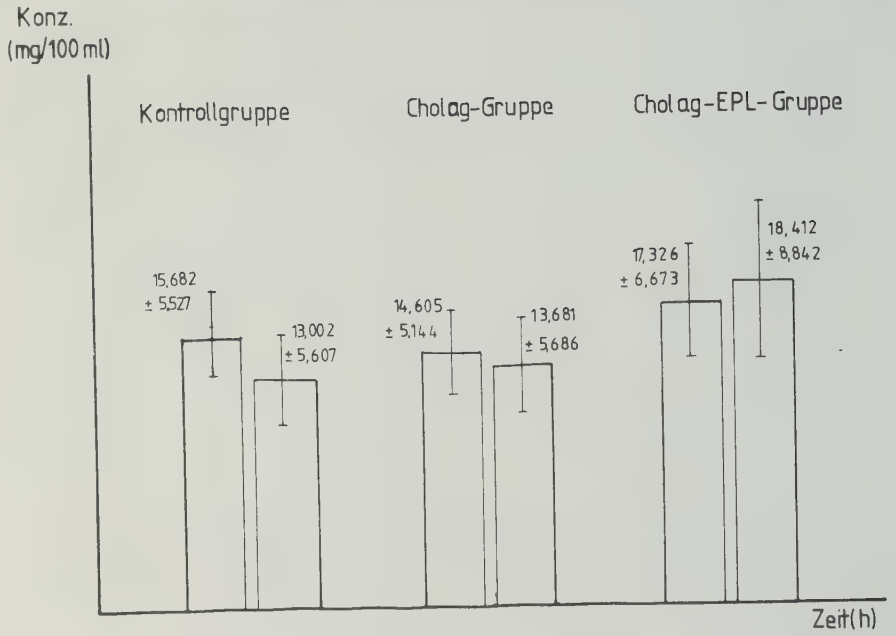
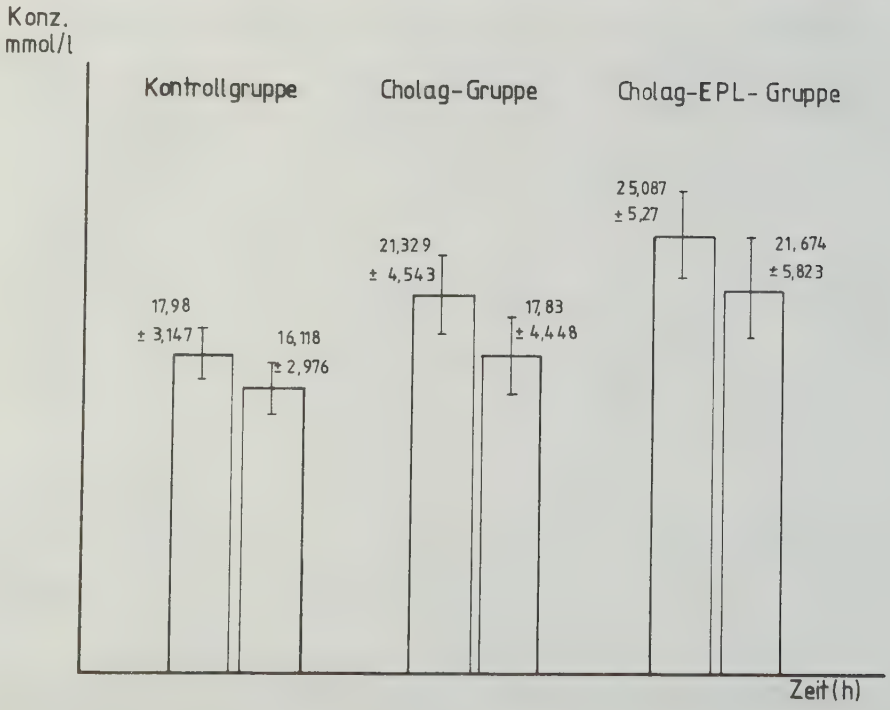


Abb. 8 Gesamtgallensäurekonzentration der 2h-Galle (unterteilt in 1. und 2. Stunde)



D ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

1.) Das pro Zeiteinheit und Versuchstier sezernierte Gesamtgallenvolumen war bei den schwereren männlichen Ratten deutlich höher, und zwar im Verhältnis 3:2, als die Gewichtsrelation zwischen männlichen und weiblichen Tieren ergab (Abb. 7 a und b). Dies konnte man sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Gruppe mit Zusatz von Cholagogum und Phospholipiden beobachten.

2.) Die schwereren Tiere produzierten, wie schon von mehreren Untersuchern beschrieben, pro 100 g Körpergewicht und Zeiteinheit höhere Gesamtgallenmengen als die leichteren. Jedoch war das Sekret leichterer Tiere reicher an Cholesterin und Gallensäuren (Abb. 8 und 9).

3.) Die sezernierte Galle wurde in Zeitintervallen von 1/2-1/2-1 Stunde aufgesammelt und auf das Gesamtcholesterin und die Gesamtgallensäure untersucht. Es zeigte sich eine Tendenz zur Konzentrationsverdünnung. In sämtlichen 3 Gruppen war die 2-Stunden-Galle (die während der 2. Stunde abgenommene Galle) inhaltsärmer als die 1-Stunden-Galle, außerdem ging auch die Menge des Sekrets zurück. Dieser Befund stimmt mit den Angaben von mehreren Autoren überein. Da die aufgesammelte Galle nicht mehr in den Gesamtgallenpool zurückgegeben wurde, verarmt der Organismus offensichtlich an Gallenbestandteilen, was einen Konzentrationsabfall zur Folge hat.

4.) Vergleicht man die Cholagogum-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe, kann man die schon nachgewiesene cholagoge und choleretische Wirkung des von uns benutzten Cholagogums bestätigen (27,39). In der Cholagogum-Gruppe nahm sowohl das Gesamtvolumen von 1,437 ml auf 1,516 ml als auch die Konzentration der Gesamtgallensäuren von 16,887 auf 19,58 mmol/l zu, d.h. um 5,5 % bzw. 15,94 %. Die Cholesterinkonzentration hat sich im wesentlichen nicht geändert.

5.) Vergleicht man die Cholagogum-EPL-Gruppe mit den ersten beiden, so stellt man fest, daß hier zwar keine Gesamtvolumenzunahme, jedoch eine deutliche Steigerung des Gesamtgallensäurengehaltes auf 26,272 bzw. 21,75 mmol/l und des Gesamtcholesteringehaltes auf 16,406 bzw. 16,566 mmol/l zu verzeichnen ist. Auch bei anderen Autoren (48) brachte die einmalige EPL-Verabreichung keine Flußzunahme, die 9malige Verabfolgung führte zu einer schwachen Gallenflußzunahme.

6.) Die eigentlichen in der vorliegenden Arbeit aufgeworfenen Fragen, wie sie in der Fragestellung formuliert sind, können wir mit folgenden Ergebnissen beantworten:

a) das Quantum der produzierten Gesamtgallenmenge wird unter dem an EPL-angereicherten, cholagogumhaltigen Futter nicht verändert (Tab. 4).

b) Die Qualität des Gallensekrets erfährt eine Änderung im Sinne einer Konzentrationszunahme der gesammelten Galle.

	0-Gruppe	Cholag-Gruppe	Cholag-EPL-Gruppe
Volumen (ml)	1,437	1,516	1,488
Gesamtgallensäure (mmol/l)	16,887	19,58	24,01
Gesamtcholesterin (mg/100 ml)	14,21	14,14	16,48

Tab. 4 Gesamtproduktion pro Stunde tabellarisch

Wie aus Tab. 4 ersichtlich, nimmt die Gesamtgallensäuren- und Gesamtcholesterinkonzentration der Cholesterin-EPL-Gruppe, und zwar sowohl gegenüber der Null- als auch gegenüber der Cholagogum-Gruppe zu. Wird die Null-Gruppe mit 100 % festgelegt, beträgt die prozentuelle Zunahme in der EPL-angereicherten Gruppe
bei den Gesamtgallensäuren 42,18 %,
bei dem Gesamtcholesterin 15,97 %.

c) Die Cholagogum-Gruppe erfährt gegenüber der Null-Gruppe nur eine Gesamtgallensäurenzunahme, und zwar um 15,94 %, die Cholesterinkonzentration bleibt im wesentlichen unverändert.

d) Vergleichen wir die Cholagogum-Gruppe mit der Cholagogum-EPL-Gruppe, wobei wir die Gallenbestandteilkonzentrationen in der Cholagogum-Gruppe mit 100 % festsetzen, so nimmt die

Gesamtgallenkonzentration der EPL-Gruppe um 22,625 %,
Gesamtcholesterinkonzentration " " um 16,548 % zu

Z u s a m m e n f a s s e n d kann man nach der EPL-Anreicherung des Futters der Ratte eine Änderung des Gallensekrets im Sinne einer Konzentrationszunahme der einzelnen Bestandteile, in unserem Falle der G e s a m t g a l l e n s ä u r e n und des G e s a m t c h o l e s t e r i n s

gegenüber der Null-Gruppe um 42,18 % bzw. 15,97 %,

gegenüber der Cholagogum-Gruppe um 22,625 % bzw. 16,548 %

feststellen.

Das Gesamtvolumen des produzierten Sekrets bleibt im wesentlichen unverändert.

VI. D I S K U S S I O N

A DISKUSSION DES UNTERSUCHUNGSVERFAHRENS

a) Für das verwendete Tiermaterial bestand die Problematik, daß die männlichen Tiere deutlich schwerer als die zur Verfügung stehenden weiblichen Wistar-Ratten waren. Eine längere Fütterung der weiblichen Tiergruppe war aus organisatorischen Gründen nicht möglich, es mußte deshalb der methodische Fehler

der ungleichen Gewichte und
der teilweise gemischten Gruppen

in Kauf genommen werden.

b) Zur Versuchstierhaltung ist außer den schon mitgeteilten Angaben keine weitere Erklärung erforderlich.

c) Es steht fest, daß der mögliche Fütterungsfehler für alle 3 Untersuchungsgruppen gleich war. Entsprechend konnte vertreten werden, die durch den Mittelwert und die Standardabweichung gefundenen Sekretionswerte zu vergleichen.

d) Bezüglich der Narkoseverträglichkeit war zwischen der Null-Gruppe und denen mit Cholagogum und Phospholipid gefütterten Tieren kein Unterschied festzustellen.

e) Auf die Problematik der Unterkühlung und Austrocknung während des operativen Eingriffes ist bereits hingewiesen worden. Wollte man möglichst exakt arbeiten, müßte die Schließung der Bauchhöhle und eine Lagerung

der Tiere auf den Wärmetischen während der Gesamtdauer der Sekretabnahme erfolgen.

f) Die Bestimmung der Gesamtgallensäuren und des Gesamtcholesterins erfolgte nicht fraktioniert sondern aus den tiefgekühlten Gallenproben in einem Arbeitsgang gleichzeitig für alle 3 Versuchsgruppen.

B DISKUSSION DER ERGEBNISSE

a) Durch die Aussage, daß ein höheres Gesamtgallenvolumen bei schwereren männlichen Ratten festzustellen war, zeigt sich, daß das Gewicht für die Gallenproduktion unabhängig von der Cholagogum- und Phospholipidgabe von Bedeutung ist. Ob das Geschlecht dabei auch eine Rolle spielt, müßte man an einer gleichschweren Gruppe weiblicher Tiere prüfen.

b) Zwischen dem Gesamtgallenvolumen/pro Zeiteinheit und der Produktion von Gesamtbestandteilen/pro Zeiteinheit muß jedoch im Zusammenhang mit dem Tiergewicht unterschieden werden, weil das Sekret leichterer Tiere reicher an Cholesterin und Gallensäuren gefunden wurde.

c) Die Tendenz zur Konzentrationsverdünnung in der 2. Stunde der Sekretprüfung ist durch den Verlust an gesammelter Galle zu erklären, welche nicht mehr in den Gesamtgallenpool zurückgegeben wurde. Dadurch verarmt der Organismus an den, die Gallenproduktion anregenden Gallenbestandteilen.

d) Der Vergleich zwischen der Cholagogum-Gruppe und der Kontrollgruppe bestätigt die schon bekannte cholagoge und choleretische Wirkung des pflanzlichen Mittels; diese Aussage bezieht sich auch auf die Gesamtgallensäurenproduktion.

e) Der Zusatz von EPL zum Cholagogum verbessert das Ergebnis der Produktion von Gallenbestandteilen, die Vermehrung bezieht sich nicht nur auf die Gesamtgallensäuren sondern auch auf das Gesamtcholesterin. Eine Steigerung des Gesamtcholesterins konnte durch Cholagogum allein nicht erreicht werden.

Z u s a m m e n f a s s e n d ergab die Untersuchung,

1.) daß die einfache Cholagogum-Fütterung bei der Ratte zu einer erhöhten Gesamtgallensäureproduktion führt, die Gesamtcholesterinausscheidung in der Galle jedoch nicht verändert wird.

2.) Eine vergleichbare Fütterung mit gleichen Mengen Cholagogum und Zusatz von EPL-Substanz bewirkt jedoch eine stärkere Gesamtgallensäureproduktion und eine erhöhte Gesamtcholesterinexkretion in der Galle.

C EINORDNUNG DER ERGEBNISSE FÜR EINE PRAKTISCHE NUTZANWENDUNG

Die bisherige Meinung ist, daß choleretisch-cholekinetisch wirksame Substanzen für die Anregung des Gallenflusses und die Mobilisation von Gallenbestandteilen ausreichen. Das vorliegende Untersuchungsergebnis zeigt jedoch, daß die gleichzeitige Verabreichung von Chola-

gogum und Phospholipiden zu einer Verstärkung der choleretisch-cholekinetischen Wirkung führt. Besonders wichtig erscheint, daß dabei neben den Gesamtgallensäuren auch das Cholesterin mobilisiert werden kann. Dies hat Bedeutung für die Behandlung von Patienten mit belastetem Cholesterinhaushalt und der Notwendigkeit, vermehrt Cholesterin mit der Galle auszuscheiden. Da Phospholipide in Form des Phosphatidylcholins keinerlei Toxizität haben, sollte an einer größeren Patientengruppe die Richtigkeit dieser experimentellen Feststellung überprüft werden.

VII. ALLGEMEINE ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT

In einer experimentellen Untersuchung an 3 Versuchstiergruppen (weiße Wistar-Ratten) wurde gezeigt, daß die gleichzeitige Verabreichung von Choleretikum und Phospholipiden nicht nur zu einer Verbesserung der Gesamtgallensäureausscheidung sondern auch zu einer Gesamtcholesterinmobilisation in der Galle führt. Die Grundlagen der Arbeit sind beschrieben, der Versuchsablauf kritisch dargestellt und das Ergebnis für eine praktische Nutzanwendung interpretiert.

Danksagung

Das Gelingen der vorliegenden Arbeit wurde maßgeblich beeinflußt

1.) von Frau Dr. E. Kahle, Leiterin des Tierlabors in der Zahnklinik der Universität Würzburg, die mir das Operationslabor und die Versuchstiere zur Verfügung stellte,

2.) von Herrn Prof. Dr. K. Kochsiek, der die Erstellung des Korreferates besorgte und

3.) von Herrn Prof. Dr. L. Maiwald, der mir das Thema der Arbeit überließ und das Referat verfaßte.

Literaturverzeichnis

1 Baumann, J.Ch:
Über die Wirkung von Chelidonium, Curcuma, Absinth und Carduus marianus auf die Galle- und Pankreassekretion bei Hepatopathien.
(Med Monatsschr 29. Jahrgang, Heft 4, 1975)

2 Berger, F.:
Handbuch der Drogenkunde Bd. 2, Folia Wien 1950

3 Bode, J.Ch.:
Cholerese, Choleretika und Motilität der Gallenwege.
(Overdruk uif Tijdschrift voor Gastro-Enterologie, Deel 18, Nr. I, 1975)

4 Bouchier, I.A.D., Freston, J.W.:
The æ tiology of gallstones.
(Lancet I,340,1968)

5 Boyer, J.L., Bloomer, J.R.:
Canalicular bile secretion in man.
(J Clin Invest 54,773,1974)

6 Boyer, J.L., Klatschkin, G.:
Canalicular bile flow and bile secretory pressure: Evidence for a non bile salt-dependent fraction in the isolated perfused rat liver.
(Gastroenterology 59,853,1970)

7 Boyer J.L.:
Effect of chronic ethanol feeding on bile formation and secretion of lipids in the rat.
(Gastroenterology Vol 62, Nr. 2, 1972)

8 Braun, H.:
Heilpflanzen-Lexikon für Ärzte und Apotheker,
3. erweiterte Auflage, Stuttgart 1978

9 Brunner, H.:
Diätetische Beeinflussung der Gallensekretion
(Acta Med Austriaca Jg. 2, Heft 3, 1975)

10 Dyk, W.P., Janowitz, H.D.:
Effect of glukagon on hepatic bile secretion
in man.
(Gastroenterology 60,400,1971)

11 Erlinger, S., Dhumeaux, D., Benhamon, J.P.:
Effect on bile formation of inhibitors of
sodium transport.
(Nature 223,1276,1969)

12 Erlinger, S., Dumont, M.:
Influence of theophylline on bile formation
in the dog.
(Biomedicine 19,27,1973)

13 Forker, E.L.:
Two sites of bile formation as determined by
mannitol and erythritol clearance in the
guinea pig.
(J Clin Invest 46,1189,1967)

14 Gessner, O.:
Gift- und Arzneipflanzen von Mitteleuropa,
3. Auflage, Heidelberg

15 Grabe, F.:
Über die gallentreibende Wirkung von Curcuma
domestica.
(Naunyn-Schmiedebergs Arch exper Path 176,673,
1934)

16 Herz, R., Paumgartner, G., Preisig, R.:
Bile salt metabolism and bile formation in the rat with a portocaval shunt.
(Eur J Clin Invest 4,223,1974)

17 Hoppe, H.A.:
Drogenkunde, Bd. 1 - Angiospermien,
8. Aufl., Berlin 1975

18 Horak, W., Grabner, G.:
Physiologie der Gallensekretion.
(Acta Med Austriaca Jg. 2, Heft 3, S. 73,
1975)

19 Jaroschek, B., Maiwald, L.:
Anregung der Pankreassekretion durch Wirkstoffe pflanzlicher Herkunft.
(Med Monatsschr 6,271,1976)

20 Jungermann, K., Möhler, H.:
Biochemie.
(Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1980)

21 Kalhammer, E.:
Beitrag zur Pathogenese und Therapie funktioneller Pankreaserkrankungen.
(Der Landarzt 38,1681,1968)

22 Kolb, E.:
Lehrbuch der Physiologie der Haustiere.
(VEB Gustav Fischer-Verlag, Jena 1967)

23 Kramer, Gauer, Jung:
Physiologie des Menschen.
(Bd. 8, Urban&Schwarzenberg, München-Berlin-
Wien 1972)

24 Kupfenberg, H.J., Schanker, L.S.:
Biliary secretion of ouabain-^{3}H and its uptake by liver slices in the rat.
(Am J Physiol 214,1048,1968)

25 Levi, A.J., Gatmaitan, Z., Arjas, I.M.:
The role of two hepatic cytoplasmatic protein (Y and Z) in the transfer of sulphobromophthalein (BSP) and bilirubin from plasma into the liver.
(J Clin Invest 48,2156,1969)

26 Lindblad, L., Schersten, T.:
Influence of cholic and chenodeoxycholic acid on canalicular bile flow in man.
(Gastroenterology 70,1121,1976)

27 Maiwald, L., Hengstmann, D.:
Objektivierung einer gebesserten Cholerese.
(Therapiewoche 19,36,1661,1969)

28 Morris, T.Q.:
Choleretic responses to cyclic AMP and theophylline in the dog.
(Gastroenterology 62,187,1972)

29 Paumgartner, G.:
Physiologie der Gallenbildung.
(Radiologe 17,1977)

30 Paumgartner, G., Herz, ..., Sauter, K., Schwarz, H.P.:
Taurocholate excretion and bile formation in the isolated perfused rat liver.
(Naunyn-Schmiedebergs Arch 285,165,1974)

31 Pirtkien, R., Surke, E., Seybold, G.:
Vergleichende Untersuchungen über die choleretische Wirkung verschiedener Arzneimittel bei der Ratte.
(Med Welt I,1417,1960)

32 Prandi, D., Erlinger, S., Glasinovič, J.C., Dumont, M.:
Canalicular bile production in man.
(Eur J Clin Invest 5,1,1975)

33 Rapoport, S.M.:
Medizinische Biochemie.
(Lehrbuch für Studierende und Ärzte,
VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1969)

34 Reichen, J., Paumgartner, G.:
Uptake of bile acids by perfused rat liver.
(Am J Physiol 231,1976)

35 Reichen, J., Paumgartner, G.:
Definition of Na, K-ATPase dependent bile formation in the rat.
(Digestion 14,486,1976)

36 Röschlau, P. et al:
Enzymatische Bestimmung des Gesamtcholesterins im Serum.
(Z Klin Chem Klin Biochem 12,403,1974)

37 Schersten, T., Nilsson, S., Cahlin, E., Filipson, M., Brodin-Person, G.:
Relationship between the biliary excretion of bile acids and the excretion of water, lecithin, and cholesterol in man.
(Eur J Clin Invest 1,242,1971)

38 Schersten, T., Nilsson, S., Cahlin, E.:
Determining factor (s) for phospholipid secretion into human bile.
4. Meeting EASL, Wien 1969 (Abstracta)

39 Sladki,E., Žak, E., Eichelkraut, A.:
Ein standardisiertes Pflanzenpräparat zur Behandlung chronischer Erkrankungen des Verdauungstraktes.
(Med Monatsschr 22,421,1968)

40 Small, D.M., Dowling, R.H., Rediger, R.N.:
The enterohepatic circulation of bile salts.
(Arch Intern Med 130,552,1972)

41 Sperber, I.:
Secretion of organic anions in the formation of urine and bile.
(Pharmacol Res 11,109,1959)

42 Steinegger, E., Hänsel, E.:
Lehrbuch der allgemeinen Pharmakognosie;
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1968

43 Stoffel, W., Därr, W., Assmann, G.:
Pleomorphe Funktionen von hochungesättigten Phospholipiden in biologischen Membranen und Serumlipoproteinen.
(Med Welt 29,124,1978)

44 Stoffel, W., Därr, W., Salm, K.P.:
Lipid-Protein Interactions between Human Apolipoprotein A-I and Defined Sphingomyelin Species.
(Z Physiol Chem 358,1,1977)

45 Stoffel, W., Zierenberg, O., Scheefers, H.:
Reconstitution of Ca^{2+}-ATPase of Sacroplasmatic Reticulum with ^{13}C-Laballed Lipids.
(Z Physiol Chem 358,856,1977)

46 Sutor, D.J., Wooley, S.E.:
A statistical survey of the composition of gallstones in eigth countries.
(Gut 12,55,1971)

47 Swell, J., Bell, C.C., Vlahcevic, Z.R.:
Relationship of bile acid pool size to biliary lipid excretion and the firmation of lithogenic bile in man.
(Gastroenterology 61,716,1971)

48 Wagener, H.H., Fontaine, R., Neumann, R.:
Pharmakologie "essentieller" Phospholipide (EPL).
(Arzneim Forsch/Drug Res 26, Nr. 9a, 1976)

49 Weis, E., Barth, C.:
Diurnale Schwankungen der Gallensekretion bei der Ratte. Eine mögliche Ursache der diurnalen Schwankungen von Cholesterol- und Gallensäuresynthese.
(Verh Dtsch Ges Inn Med 83,492,1977)

50 Weis, H.J., Hafner, T.:
Nahrungseinflüsse auf die Zusammensetzung der Galle.
(Verh Dtsch Ges Inn Med 83,494,1977)

51 Wheeler, H.O., Ross, E.D., Bradley, S.E.:
Canalicular bile production in dog.
(Am J Physiol 214,866,1968)

52 Wolf, Ch., Ritter, U., Zschocke, R., Weinert, W.:
Untersuchung der choleretischen Wirkung von
Febuprol an gesunden Versuchs-Personen.
(Münch Med Wochenschr 118,1285,1976)

53 Zaterka, S., Grossmann, M.J.:
The effect of gastrin and histamine on secre-
tion of bile.
(Gastroenterology 50,500,1966)

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 25. Juli 1946 in Ostrov, Ostslowakei (ČSSR), als drittes Kind der Eheleute Maria und Juraj Marcin geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Ostrov wechselte ich 1956 an das Gymnasium in Sobrance, wo ich 1963 das Abitur ablegte.

Anschließend begann ich das Studium der Vetärinärmedizin in Košice. Ein Jahr vor Beendigung dieses Studiums erhielt ich 1968 ein Stipendium für die J.L. Universität Gießen. Dort schloß ich das Vetärinärmedizinstudium, einschließlich eines halbjährigen Praktikums, im Frühjahr 1971 mit dem Staatsexamen ab.

Nach einjähriger Tierarzttätigkeit begann ich in Würzburg, im April 1972, das Studium der Humanmedizin. Hier legte ich im Sommer 1977 das Staatsexamen ab. Nachdem ich je ein halbes Jahr am Kreiskrankenhaus Ochsenfurt und an der Universitätsklinik Würzburg als Medizinalassistent gearbeitet hatte, bekam ich im Oktober 1978 eine Assistentenstelle an der hiesigen Medizinischen Klinik, wo ich seitdem meine internistische Facharztausbildung erhalte.

Meine Konfession ist römisch-katholisch, ich bin seit September 1977 verheiratet und Vater zweier Kinder.

Würzburg, Weihnachten 1980

Štefan Marcin

Druckerei A. Staudenraus Würzburg